

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-012249

(43)Date of publication of application : 19.01.1999

(51)Int.Cl.

C07C405/00
A61K 31/557

(21)Application number : 09-167501

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD
SATOU FUMIE

(22)Date of filing : 24.06.1997

(72)Inventor : SATOU FUMIE
KAMEO KAZUYA
TANAMI TOORU
TANAKA HIDEO
SHIMAZAKI YOICHI
ONO NAOYA

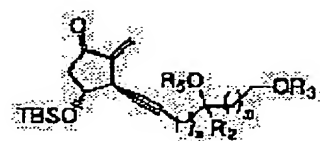
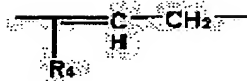
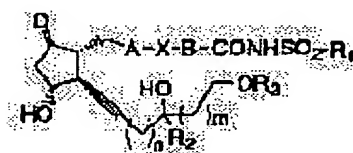
(54) PROSTAGLANDIN E ANALOGUE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having adverse effect lower than that of a conventional prostaglandin(PG) E analogue, having strong anti-ulcer action excellent in persistency and having triple bond at 13 and 14 positions and having sulfonamide group at α chain end.

SOLUTION: This compound is represented by formula I [A is a group represented by formula II (R₄ is H, an alkyl or a halogen) or a group of the formula, (CH₂)_p [(p) is 0-3]; B is a group represented by formula III or the formula, (CH₂)_q [(q) is 1-4]; X is methylene or the like; R₁ is an alkyl or the like; R₂ is H or the like; R₃ is an alkyl or the like; (n) and (m) are each 0 or 1], e.g. (2E)-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-2,3,13,14-tetrahydro-PGE₁ methylsulfonylamide.

The compound of formula I is obtained by reacting, e.g. a compound of formula IV with a compound of the formula, A-X-B-CONHSO₂-R₁ and a radical generator and a radical reducing agent and deprotecting the protected group of hydroxyl group of the resultant compound.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

22.06.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-12249

(43) 公開日 平成11年(1999) 1月19日

(51) Int.Cl.⁵

C 0 7 C 405/00

A 6 1 K 31/557

識別記号

5 0 3

A C L

F I

C 0 7 C 405/00

A 6 1 K 31/557

5 0 3 A

A C L

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願平9-167501

(22) 出願日 平成9年(1997) 6月24日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田 3丁目24番1号

(71) 出願人 000172282

佐藤 史衛

神奈川県藤沢市鶴沼東 3-1-219

(72) 発明者 佐藤 史衛

神奈川県藤沢市鶴沼東 3-1-219

(72) 発明者 亀尾 一弥

東京都豊島区高田 3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

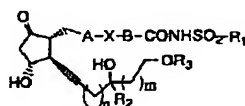
(54) 【発明の名称】 プロスタグランジンE類縁体

(57) 【要約】

【目的】 副作用が少なく、かつ優れた抗潰瘍作用を示す新規なプロスタグランジンE類縁体を提供する。

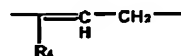
【構成】 式

【化1】



【式中、Aは、式

【化2】



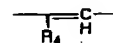
(式中、R4は水素原子、炭素原子数1~4個のアルキル基又はハロゲン原子を示す。) 又は式

【化3】



(式中、pは0~3の整数を示す。) を示し、Bは、式

【化4】



(式中、R4は水素原子、炭素原子数1~4個のアルキル基又はハロゲン原子を示す。) 又は、式

【化5】

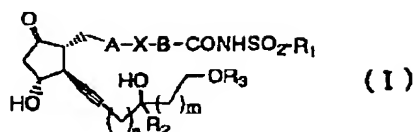


(式中qは1~4の整数を示す。) で示される基を示し、Xはメチレン基、酸素原子又は硫黄原子を示し、R1は炭素原子数1~4個のアルキル基、フェニル基又は[炭素数1~4個のアルキル基、炭素数1~4個のアルコキシ基、ハロゲン原子又は炭素数2~5個のアルカノイル基]で置換されたフェニル基を示し、R2は水素原子又は炭素原子数1~4個のアルキル基を示し、R3は炭素原子数1~4個のアルキル基、フェニル基又はベンジル基を示し、n及びmはそれぞれ0又は1を示す。]で表されるプロスタグランジンE類縁体。

【特許請求の範囲】

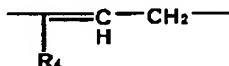
【請求項 1】 式 (I)

【化 1】



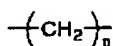
【式中、Aは式

【化 2】



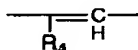
(式中、R₄は水素原子、炭素原子数 1～4 個のアルキル基又はハロゲン原子を示す。) で示される基又は式

【化 3】



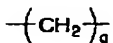
(式中、p は 0～3 の整数を示す。) で示される基を示し、B は式

【化 4】



(式中、R₄は前記と同意義である。) で示される基又は式

【化 5】

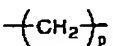


(式中 q は 1～4 の整数を示す。) で示される基を示し、X はメチレン基、酸素原子又は硫黄原子を示し、R₁ は炭素原子数 1～4 個のアルキル基、フェニル基又は [炭素数 1～4 個のアルキル基、炭素数 1～4 個のアルコキシ基、ハロゲン原子、又は炭素数 2～5 個のアルカノイル基] で置換されたフェニル基を示し、R₂ は水素原子又は炭素原子数 1～4 個のアルキル基を示し、R₃ は炭素原子数 1～4 個のアルキル基、フェニル基又はベンジル基を示し、n 及び m はそれぞれ 0 又は 1 を示す。] で表されるプロスタグランジン E 類縁体。

【請求項 2】 一般式 (I) 中、R₁ はアルキル基であり、n 及び m は 0 であり、R₃ はフェニル基である請求項 1 記載のプロスタグランジン E 類縁体。

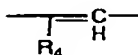
【請求項 3】 一般式 (I) 中、A は式

【化 6】



(式中、p は 0～3 の整数を示す。) で示される基を示し、B は式

【化 7】



(式中、R₄は前記と同意義である。) で示される基であり、X はメチレン基である請求項 1 又は 2 に記載のプロスタグランジン E 類縁体。

【請求項 4】 請求項 1、2 又は 3 に記載のプロスタグランジン E 類縁体を含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 5】 抗潰瘍剤である請求項 4 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なプロスタグランジン E 類縁体に関する。

【0002】

【従来の技術】 プロスタグランジン (以下、PG と略称する。) は微量で種々の重要な生理作用を発揮することから、従来より医薬への応用を意図して天然 PG 及び夥しい数のその誘導体の合成と生物活性の検討が行なわれている。

【0003】 その中でも PGE は、細胞保護作用、酸分泌抑制作用等の特徴ある作用を有していることが知られており、このため多数の PGE 類縁体が消化性潰瘍治療薬として検討されてきた。

【0004】 このうち、本発明化合物に最も構造が近いものとしては特開平 7-25847 号公報に記載の (2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラヒドロ-PGE₁ のメチルエステル、tert-ブチルエステル等の低級アルキルエステルが知られている。これらの化合物は、EP 受容体において、EP₃ 受容体を選択的に作用することから、下痢をはじめとする副作用を生じず、かつ優れた抗潰瘍作用を有する化合物として期待された。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、これらの PGE 類縁体は抗潰瘍作用の発現用量と下痢等の副作用発現用量に大きな乖離は見られず、十分な効果を挙げることはできなかった。

【0006】 本発明の目的は、従来知られている PGE 類縁体よりも副作用が少なく、かつ強力で持続性に優れた抗潰瘍作用を有する新規な PGE 類縁体を提供することにある。

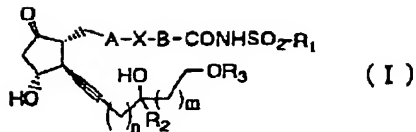
【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは鋭意研究を進めた結果、13, 14 位に 3 重結合を有し、かつ α 鎖の末端にスルホンアミド基を有するある特定の PGE 類縁体が前記課題を解決できることを見だし、本発明を完成した。

【0008】 すなわち、本発明は式 (I)

【0009】

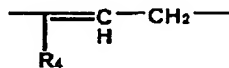
【化 8】



【0010】【式中、Aは式

【0011】

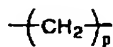
【化9】



【0012】（式中R₄は水素原子、炭素原子数1～4個のアルキル基又はハロゲン原子を示す。）で示される基又は式

【0013】

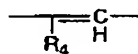
【化10】



【0014】（式中pは0～3の整数を示す。）で示される基を示し、Bは式

【0015】

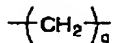
【化11】



【0016】（式中R₄は前記と同意義である。）で示される基又は式

【0017】

【化12】



【0018】（式中qは1～4の整数を示す。）で示される基を示し、Xはメチレン基、酸素原子又は硫黄原子を示し、R₁は炭素原子数1～4個のアルキル基、フェニル基又は〔炭素数1～4個のアルキル基、炭素数1～4個のアルコキシ基、ハロゲン原子、又は炭素数2～5個のアルカノイル基〕で置換されたフェニル基を示し、R₂は水素原子又は炭素原子数1～4個のアルキル基を示し、R₃は炭素原子数1～4個のアルキル基、フェニル基又はベンジル基を示し、n及びmはそれぞれ0又は1を示す。〕で表されるプロスタグランジンE類縁体である。

【0019】また、本発明は一般式(I)で表される化合物を含有することを特徴とする医薬組成物及び一般式(I)で表される化合物を含有することを特徴とする抗潰瘍剤である。

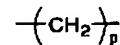
【0020】本発明において炭素原子数1～4個のアルキル基とは、直鎖状又は分枝鎖状のものをいい、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基等である。本発明においてハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。本発明において

炭素数1～4個のアルキル基で置換されたフェニル基とは例えばp-トルイル基等であり、炭素数1～4個のアルコキシ基で置換されたフェニル基とは例えばp-メトキシフェニル基等であり、ハロゲン原子で置換されたフェニル基とは例えばp-クロロフェニル基等であり、炭素数2～5個のアルカノイル基で置換されたフェニル基とは例えばp-アセチルアミノフェニル基等である。

【0021】式(I)で表される化合物において、R₁はアルキル基が好ましく、n及びmは0が好ましく、R₃はフェニル基が好ましく、Aは式

【0022】

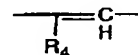
【化13】



【0023】（式中、pは0～3の整数を示す。）で示される基が好ましく、Bは式

【0024】

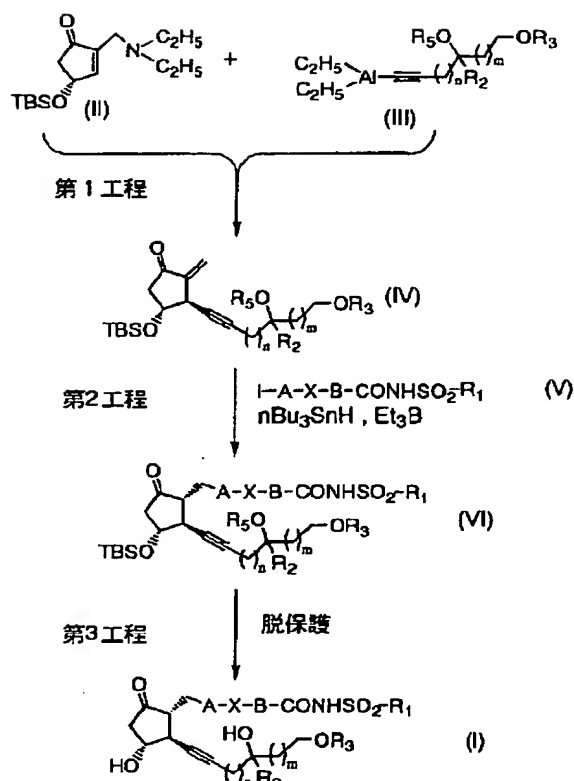
【化14】



【0025】（式中、R₄は前記と同意義である。）で示される基が好ましく、Xはメチレン基が好ましい。さらに好ましくはAはエチレン基であり、Bはビニル基又はR₄の水素原子が塩素原子若しくはメチル基に置換されたビニル基である。

【0026】式(I)の化合物は、例えば以下の反応式に要約する方法により製造できる。

【0027】



【0028】（反応式中、TBSはtert-ブチルジメチルシリル基を示し、R₅はTBSもしくは、トリメチルシリル基を示し、A、B、X、R₁、R₂、R₃、R₄、n、m、p及びqは前記と同意義である。）

（第1行程）まず、佐藤らの方法〔ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.），第53巻，第5590ページ（1988年）〕により公知の式（II）の化合物に、式（III）で示される有機アルミニウム化合物0.8～2.0当量を－10～30℃、好ましくは0～10℃で不活性溶媒（例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、n-ヘキサン等）中で反応させることにより立体特異的に式（IV）の化合物が得られる。

【0029】（第2行程）第1行程で得られる式（IV）の化合物を、式（V）で表される化合物0.5～4当量とラジカル発生剤（例えばアゾビスイソブチロニトリル、アゾビスシクロヘキサンカルボニトリル、過酸化ベンゾイル、トリエチルボラン等）0.05～2当量、さらにラジカル性還元剤（例えば水素化トリブチルスズ、水素化トリフェニルスズ、水素化ジブチルスズ、水素化ジフェニルスズ等）1～5当量を不活性溶媒（例えばベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘキサン、n-ペンタン等）中、－78～100℃で反応させ、式（VI）の化合物とする。

【0030】（第3行程）第2行程で得られる式（VI）の化合物の水酸基の保護基であるtert-ブチルジメ

チルシリル基をプロスタグランジン化学の分野における通常の方法を用いて脱保護し、式（I）の化合物を得る。

【0031】上記各工程の生成物は、必要に応じて、それ自体既知の方法により、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等の方法により反応混合物から分離、精製することができる。

【0032】本発明の化合物は、経口的に又は非経口的に（例えば静脈内、直腸内、腔内）投与することができる。経口投与の剤型としては、例えば錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形製剤、溶液剤、脂肪乳剤、リポソーム懸濁剤等の液体製剤を用いることができる。この経口投与製剤として用いる場合には、α、β、もしくはγシクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することもできる。静脈内投与の製剤としては、水性又は非水性溶液剤、乳化剤、懸濁剤、使用直前に注射用溶媒に溶解して使用する固形製剤等を用いることができる。また、直腸内投与の製剤としては坐剤、腔内投与の製剤としてはペッサリ等の剤型を用いることができる。投与量は年齢、体重等により異なるが、成人に対し0.1～100μg/日であり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。

【0033】

【発明の効果】本発明の式（I）の化合物は、強い細胞保護作用、酸分泌抑制作用を有し、しかもその持続性に優れている。また、下記試験例より明らかなように、EP₃受容体に対する作用が極めて強く、下痢等の副作用も発現せず抗潰瘍作用を選択的に発現させるので、消化性潰瘍を治療する医薬として有用である。

【0034】以下、本発明の効果を試験例により具体的に説明する。

【0035】試験例1 【EP₃受容体への作用検討試験】

EP₃受容体に対する検討試験は、R.L.Lawrenceら（B.J.P., 105, 271-278, 1992）の方法に準じて行った（EP₃受容体は胃酸分泌作用に関係していると報告されている。）。

【0036】ハートレー系雄性モルモットより摘出した輸精管を37℃、95%O₂+5%CO₂が通気されたKrebs solution中に懸垂し、1g負荷のもとisometric transducerを用いて反応を記録した。電気刺激条件は、supramaximal voltage, 1msec duration, 10Hz for 1sec, every 32secとし30～60分間安定させた後、検体を累積投与し電気刺激による収縮に対する抑制反応を検討した。薬物投与前の電気刺激による収縮高を100%とし、IC₅₀値を求めた。

【0037】この結果を表1に示す。

【0038】試験例2 【下痢に対する試験】

薬物投与前に下痢が認められないことを確認した非絶食ICR系雄性マウスに薬物を皮下投与し2時間後まで15分間おきに下痢の発現を観察した。下痢の発現はall

or nonで判定し、発現率（下痢発現動物の例数/全例数
× 100 (%)）を求め、投与2時間後の発現率からE
D₅₀値を算出した。

【0039】この結果を表1に示した。

【0040】

【表1】

	EP ₃ (IC ₅₀ , nM)	下痢 (ED ₅₀ , mg/kg)
化合物 1	0.16	3.0
化合物 2	0.53	>3.0
化合物 3	0.04	>3.0
比較化合物 1	0.47	0.37
比較化合物 2	0.12	0.18

【0041】注）表中の化合物1～3は、後記実施例で製造した化合物である。

【0042】また、比較化合物1, 2はそれぞれ(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁メチルエステル及び、(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁を示す。

【0043】以上の結果、本発明化合物はEP₃受容体に対し強い作用を有し、下痢を誘発する用量は従来知られているPGE類縁体に比べて高用量であることがわかった。従って、本発明化合物は効力が強く、副作用の少ない抗潰瘍剤となりうる。

【0044】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

【0045】実施例1

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁メチルスルホニルアミド(化合物1)

(1) (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン(800 mg)及び(2E)-N-メチルスルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミド(1.10 g)のアセトン溶液(1.6 ml)に、水素化トリブチルスズ(1.28 ml)及びトリエチルボラン(16 mg)をアルゴン気流下、0℃で加え、同温で4.5時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテル(615 mg)を得た。

【0046】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz)

δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.18-1.92 (m, 6H), 2.12-2.32 (m, 3H), 2.18 (dd, J=18.3, 7.4 Hz, 1H), 2.59-2.78 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.95-4.13 (m, 2H), 4.24-4.40 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.86 (dt, J=15.4, 1.1 Hz, 1H), 6.84-7.13 (m, 4H), 7.22-7.35 (m, 2H), 8.40 (br s, 1H)

IR (neat): 3233, 3028, 2954, 2931, 2886, 2858, 2241, 1746, 1704, 1645, 1601, 1497, 1462, 1407, 1344, 1251, 1116, 1006, 974, 838, 780, 756, 692, 669, 520 cm⁻¹.

【0047】(2) 上記(1)で得た化合物(615 mg)のアセトニトリル(29 ml)溶液にフッ化水素酸水溶液(46%) (6.6 ml)を氷冷下で加え、同温度で2時間撹拌した。反応液を飽和重曹水(198 ml)にあげ、酢酸エチルエステルにて抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥の後、減圧下濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチルエステル(2:1~3:1)で精製して(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁メチルスルホニルアミド(199.2 mg)を得た。

【0048】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.20-2.10 (m, 6H), 2.20-2.36 (m, 3H), 2.23 (dd, J=18.6, 9.1 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J=11.7, 8.4, 1.7 Hz, 1H), 2.77 (dd

d, J=18.6, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 4.09 (dd, J=9.6, 6.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=9.6, 3.6 Hz, 1H), 4.28-4.39 (m, 1H), 4.87 (ddd, J=6.9, 3.6, 1.7 Hz, 1H), 5.87 (dt, J=15.5, 1.4 Hz, 1H), 6.82-7.10 (m, 4H), 7.20-7.36 (m, 2H), 8.77 (br s, 1H)
IR (KBr): 3436, 2932, 2862, 2242, 1742, 1698, 1642, 1600, 1588, 1496, 1456, 1407, 1337, 1246, 1138, 1081, 1045, 975, 874, 757, 693, 521 cm⁻¹.

【0049】実施例2

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ p-トルエンスルホニルアミド

(1). (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例1(1)において(2E)-N-メチルスルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミドの代わりに(2E)-N-p-トルエンスルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミドを用いて実施例1(1)と同様にして(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁p-トルエンスルホニルアミド 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0050】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.15-1.81 (m, 6H), 2.06-2.27 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.58-2.77 (m, 2H), 3.97-4.08 (m, 2H), 4.22-4.37 (m, 1H), 4.68-4.80 (m, 1H), 5.77 (dt, J=15.3, 1.4 Hz, 1H), 6.82-7.02 (m, 4H), 7.22-7.39 (m, 4H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.07 (br s, 1H)
IR (neat): 3226, 2932, 2858, 240, 1748, 1714, 1644, 1600, 1496, 1470, 1454, 1350, 1290, 1250, 1088, 1006, 976, 836, 780, 754, 692, 666, 568, 548, 508 cm⁻¹.

【0051】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして(2E)-16-フ

エノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ p-トルエンスルホニルアミドを得た。

【0052】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.31-1.84 (m, 6H), 2.10-2.30 (m, 3H), 2.22 (dd, J=18.6, 9.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.64 (ddd, J=11.6, 8.4, 1.7 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J=18.6, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 2.93 (br s, 1H), 3.25-3.60 (br, 1H), 4.09 (dd, J=9.7, 6.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=9.7, 3.9 Hz, 1H), 4.27-4.39 (m, 1H), 4.87 (ddd, J=6.8, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 5.82 (d, J=15.3 Hz, 1H), 6.84-7.05 (m, 4H), 7.24-7.37 (m, 4H), 7.89-7.99 (m, 2H), 8.82-9.34 (br, 1H)

IR (neat): 3436, 2930, 2861, 2242, 1744, 1705, 1642, 1599, 1496, 1455, 1345, 1293, 1245, 1173, 1088, 1043, 985, 861, 815, 756, 693, 660, 567, 547 cm⁻¹.

【0053】実施例3

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ (4-アセチルアミノベンゼン)スルホニルアミド

(1) (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例1(1)において(2E)-N-メチルスルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミドの代わりに(2E)-(4-アセチルアミノベンゼン)スルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミドを用いて実施例1(1)と同様にして(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ (4-アセチルアミノベンゼン)スルホニルアミド 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0054】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.19-1.85 (m, 6H), 2.06-2.29 (m, 3H), 2.18 (d, J=18.4, 7.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.58-2.76 (m, 2H),

3.92-4.10 (m, 2H), 4.22-4.37 (m, 1H), 4.74 (ddd, J=6.8, 5.1, 1.5 Hz, 1H), 5.86 (d, J=15.4 Hz, 1H), 6.82-7.05 (m, 4H), 7.20-7.34 (m, 2H), 7.55-7.70 (m, 2H), 7.86-7.97 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.83-9.28 (br, 1H),

IR (neat): 3358, 3066, 2930, 2858, 1744, 1686, 1646, 1592, 1534, 1496, 1464, 1404, 1348, 1318, 1250, 1170, 1116, 1090, 1006, 976, 838, 780, 754, 720, 690, 670, 634, 616, 566, 550 cm^{-1} .

【0055】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ (4-アセチルアミノベンゼン) スルホニルアミドを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm; 1.22-1.68 (m, 6H), 1.98-2.22 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.41-2.64 (m, 2H), 3.90-4.01 (m, 2H), 4.08-4.20 (m, 1H), 4.52-4.61 (m, 1H), 5.44 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.67 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J=15.4 Hz, 1H), 6.76 (dt, J=15.4, 6.8 Hz, 1H), 6.88-6.95 (m, 3H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.73-7.89 (m, 4H), 10.37 (s, 1H), 11.98 (s, 1H),

IR (KBr): 3351, 3117, 2931, 2862, 2242, 1742, 1685, 1642, 1592, 1533, 1496, 1455, 1404, 1373, 1319, 1245, 1166, 1090, 1043, 864, 757, 723, 693, 635, 615, 567 cm^{-1} .

【0056】実施例4

16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド

(1) (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例1(1)において(2E)-N-メチルスルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミドの代わりにN-メチルスルホニル-6-ヨードヘキサンアミドを用いて実施例1(1)と同様にして-16-フェノキシ-17,

18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0057】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.20-1.80 (m, 10H), 2.12-2.37 (m, 3H), 2.18 (dd, J=18.3, 7.3 Hz, 1H), 2.62-2.74 (m, 1H), 2.67 (ddd, J=18.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 4.01 (dd, J=9.7, 7.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=9.7, 4.9 Hz, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=7.0, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 6.86-7.00 (m, 3H), 7.24-7.33 (m, 2H), 8.07 (br s, 1H)

IR (neat): 3246, 2931, 2858, 2238, 1746, 1723, 1601, 1589, 1497, 1455, 1407, 1340, 1251, 1116, 1007, 975, 838, 780, 755, 692, 670, 520 cm^{-1} .

【0058】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミドを得た。

m. p. 83.9-84.8°C colorless crystal

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.20-1.86 (m, 10H), 1.97-2.36 (m, 3H), 2.24 (dd, J=18.5, 9.0 Hz, 1H), 2.31 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.67 (ddd, J=11.2, 8.2, 1.8 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J=18.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 4.09 (dd, J=9.7, 6.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=9.7, 3.8 Hz, 1H), 4.28-4.42 (m, 1H), 4.82 (ddd, J=6.9, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 6.87-7.07 (m, 3H), 7.23-7.38 (m, 2H), 8.68 (br s, 1H)

IR (neat): 3255, 2927, 2858, 2241, 1742, 1713, 1600, 1588, 1496, 1455, 1407, 1329, 1244, 1150, 1079, 1047, 977, 861, 756, 692, 510 cm^{-1} .

【0059】実施例5

(2EZ)-16-フェノキシ-3-メチル-17, 1

8, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド (化合物2)

(1) (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例1(1)において(2E)-N-メチルスルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミドの代わりに(2E Z)-N-メチルスルホニル-6-ヨード-3-メチル-2-ヘキセンアミドを用いて実施例1(1)と同様にして(2E Z)-16-フェノキシ-3-メチル-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0060】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.14 (s, 6H), 0.16 (s, 3H), 0.90, 0.91 and 0.93 (3s, 18H), 1.35-1.85 (m, 6H), 1.91 (d, J=1.3Hz, 1/3H), 2.08-2.30 (m, 4H), 2.19 (d, J=1.1Hz, 2/3H), 2.58-2.76 (m, 2H), 3.26 (s, 2/3H), 3.30 (s, 1/3H), 3.95-4.10 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 1H), 4.71-4.80 (m, 1H), 5.47-5.65 (m, 1H), 6.83-7.02 (m, 3H), 7.22-7.34 (m, 2H), 8.18 (br s, 1H) IR (neat): 3247, 2953, 2930, 2886, 2858, 2237, 1747, 1699, 1637, 1601, 1497, 1446, 1406, 1339, 1251, 1170, 1115, 1007, 974, 838, 780, 754, 691, 670, 520 cm⁻¹.

【0061】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして(2E Z)-16-フェノキシ-3-メチル-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミドを得た。

【0062】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 1.20-1.93 (m, 6H), 1.90 (d, J=1.3Hz, 1/3H), 1.96-2.38 (m, 6H), 2.18 (d, J=1.1Hz, 2/3H), 2.44-2.92 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.02-4.21 (m, 2H), 4.25-4.42 (m, 1H), 4.79-4.89 (m, 1H), 5.54-5.68 (m, 1H), 6.86-7.05 (m, 3H), 7.24-7.36 (m, 2H), 8.38 (br s, 1/3H), 9.

05 (br s, 2/3H)

IR (neat): 3436, 2932, 2862, 2242, 1739, 1694, 1633, 1600, 1495, 1455, 1406, 1329, 1245, 1168, 1117, 1045, 973, 891, 823, 756, 693, 520 cm⁻¹.

【0063】実施例6

(2Z)-3-クロロ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ N-メチルスルホニルアミド (化合物3)

(1) (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例1(1)において(2E)-N-メチルスルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミドの代わりに(2Z)-N-メチルスルホニル-6-ヨード-3-クロロ-2-ヘキセンアミドを用いて実施例1(1)と同様にして(2Z)-3-クロロ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0064】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.20-1.84 (m, 6H), 2.08-2.30 (m, 1H), 2.18 (dd, J=18.6, 7.6Hz, 1H), 2.48 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.58-2.78 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 4.01 (dd, J=9.7, 6.7Hz, 1H), 4.05 (dd, J=9.7, 4.9Hz, 1H), 4.22-4.37 (m, 1H), 4.76 (ddd, J=6.7, 4.9, 1.6Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.82-7.02 (m, 3H), 7.20-7.36 (m, 2H), 8.82 (br s, 1H)

IR (neat): 3235, 3032, 2953, 2930, 2886, 2858, 2241, 1746, 1713, 1632, 1601, 1589, 1496, 1455, 1406, 1344, 1302, 1251, 1132, 1050, 1007, 974, 869, 838, 778, 755, 692, 669, 599, 520 cm⁻¹.

【0065】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして(2Z)-3-クロロ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE

1) メチルスルホニルアミドを得た。

【0066】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz)
 δ ppm; 1.32-1.89 (m, 6H), 2.13-2.33 (m, 1H), 2.24 (dd, $J=18$, 7, 9.2 Hz, 1H), 2.47 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.58-2.86 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 4.08 (dd, $J=9.9$, 6.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, $J=9.9$, 4.0 Hz, 1H), 4.26-4.43 (m, 1H), 4.83 (ddd, $J=6.6$, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.86-7.06 (m, 3H), 7.23-7.37 (m, 2H), 9.35 (br s, 1H)

IR (neat): 3436, 2933, 2864, 2422, 1741, 1703, 1629, 1600, 1495, 1456, 1407, 1337, 1245, 1138, 1080, 1045, 973, 875, 757, 693, 666, 595, 520 cm^{-1} .

【0067】実施例7

3-オキサー16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド

(1) (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例1(1)において(2E)-N-メチルスルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミドの代わりにN-メチルスルホニル-6-ヨード-3-オキサーヘキサンアミドを用いて実施例1(1)と同様にして3-オキサー16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0068】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz)
 δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.36-1.89 (m, 6H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.18 (dd, $J=18.3$, 7.4 Hz, 1H), 2.60-2.77 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.52 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.94-4.09 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.24-4.38 (m, 1H), 4.75 (ddd, $J=6.7$, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.80-7.00 (m, 3H), 7.20-7.34 (m, 2H), 8.68-8.99 (br, 1H)

IR (neat): 3247, 2953, 2931, 2886, 2858, 2241, 1746, 1601, 1

588, 1497, 1472, 1463, 1426, 1403, 1347, 1290, 1251, 1154, 1117, 1049, 1007, 975, 867, 839, 780, 755, 692, 670, 516 cm^{-1} .

【0069】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして3-オキサー16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミドを得た。

【0070】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz)
 δ ppm; 1.40-1.90 (m, 6H), 2.18-2.64 (m, 3H), 2.25 (dd, $J=18.6$, 9.0 Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J=11.3$, 8.2, 1.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=18.6$, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.53 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.08 (dd, $J=9.6$, 6.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, $J=9.6$, 4.0 Hz, 1H), 4.30-4.42 (m, 1H), 4.80 (ddd, $J=6.7$, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 6.88-7.05 (m, 3H), 7.25-7.39 (m, 2H), 8.94 (br s, 1H)

IR (neat): 3360, 2933, 2242, 1737, 1600, 1588, 1495, 1427, 1403, 1342, 1246, 1153, 1117, 1044, 974, 866, 758, 694, 515 cm^{-1} .

【0071】実施例8

3-チアー16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド

(1) (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例1(1)において(2E)-N-メチルスルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミドの代わりにN-メチルスルホニル-6-ヨード-3-チアーヘキサンアミドを用いて実施例1(1)と同様にして3-チアー16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0072】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz)
 δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.30-1.84 (m, 6H), 2.12-2.27 (m,

1H), 2.18 (dd, J=18.3, 7.5 Hz, 1H), 2.56 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.61-2.74 (m, 1H), 2.68 (ddd, J=18.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 4.01 (dd, J=9.6, 7.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J=9.6, 5.0 Hz, 1H), 4.25-4.36 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=7.0, 5.0, 1.7 Hz, 1H), 6.85-7.00 (m, 3H), 7.23-7.33 (m, 2H), 9.09 (br s, 1H)

IR (neat): 3234, 2953, 2930, 2886, 2858, 2240, 1746, 1713, 1601, 1588, 1497, 1462, 1406, 1345, 1289, 1251, 1163, 1111, 1049, 1007, 974, 838, 780, 755, 691, 670, 518, 499 cm^{-1} .

【0073】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして3-チア-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミドを得た。

【0074】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.47-1.90 (m, 6H), 1.95-2.37 (m, 3H), 2.24 (dd, J=18.6, 9.0 Hz, 1H), 2.59 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.67 (ddd, J=11.3, 8.2, 1.8 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J=18.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 4.10 (dd, J=9.7, 6.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=9.7, 3.9 Hz, 1H), 4.29-4.43 (m, 1H), 4.82 (ddd, J=6.8, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 6.88-7.05 (m, 3H), 7.25-7.36 (m, 2H), 9.31 (br s, 1H)

IR (neat): 3436, 2931, 2242, 1713, 1600, 1588, 1495, 1455, 1406, 1339, 1245, 1161, 1092, 1045, 974, 864, 784, 757, 693, 499 cm^{-1} .

【0075】実施例9

4-オキサ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド

(1) (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例1(1)において(2E)-N-メチルスルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミドの代わりにN-メチルスルホニル-6-ヨード-4-オキサヘキサンアミドを用いて実施例1(1)と同様にして4-オキサ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0076】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.60-1.90 (m, 4H), 2.12-2.29 (m, 1H), 2.19 (dd, J=18.5, 7.5 Hz, 1H), 2.55-2.75 (m, 1H), 2.60 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.68 (ddd, J=18.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.51 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.5 Hz, 2H), 4.01 (dd, J=9.6, 7.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=9.6, 4.9 Hz, 1H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.76 (ddd, J=7.1, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 6.85-7.01 (m, 3H), 7.23-7.33 (m, 2H), 9.25 (br s, 1H)

IR (neat): 3234, 2954, 2930, 2885, 2858, 2241, 1746, 1724, 1601, 1588, 1497, 1463, 1407, 1343, 1290, 1251, 1174, 1114, 1007, 974, 838, 781, 755, 692, 670, 519 cm^{-1} .

【0077】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして4-オキサ-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミドを得た。

【0078】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.62-1.92 (m, 4H), 2.10-2.50 (m, 3H), 2.26 (dd, J=18.6, 8.5 Hz, 1H), 2.59 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.68-2.83 (m, 1H), 2.76 (ddd, J=18.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.43-3.58 (m, 2H), 3.68 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.09 (dd, J=9.7, 6.7 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=9.7, 4.0 Hz, 1H), 4.26-4.37 (m, 1H), 4.80 (dd, J=6.7, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 6.91-7.04 (m, 3H), 7.24-7.36 (m, 2H), 9.48 (br s, 1H)

IR (neat): 3401, 2931, 2873, 2

242, 1739, 1600, 1588, 1495, 1455, 1407, 1336, 1245, 1147, 1093, 1045, 974, 909, 863, 758, 694, 516 cm^{-1} .

【0079】実施例10

6-チア-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド

(1) (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例1(1)において(2E)-N-メチルスルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミドの代わりにN-メチルスルホニル-5-メルカプト-ペンタンアミドを用いて実施例1(1)と同様にして6-チア-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0080】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.52-1.84 (m, 4H), 2.24 (dd, J=18.4, 6.9 Hz, 1H), 2.35 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.46-2.62 (m, 3H), 2.73 (ddd, J=18.4, 6.5, 1.1 Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.84 (dd, J=13.5, 4.7 Hz, 1H), 3.13 (ddd, J=9.3, 6.6, 1.7 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 4.01 (dd, J=9.6, 7.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J=9.6, 4.9 Hz, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=7.0, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 6.86-6.99 (m, 3H), 7.24-7.32 (m, 2H), 8.34 (br s, 1H)

IR (neat): 3246, 2953, 2930, 2886, 2857, 2242, 1748, 1722, 1601, 1588, 1497, 1452, 1407, 1340, 1251, 1153, 1114, 1080, 1049, 1006, 974, 865, 837, 779, 755, 692, 670, 520 cm^{-1} .

【0081】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして6-チア-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミドを得た。

【0082】¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm; 1.58-1.86 (m, 4H), 2.29 (dd, J=18.7, 8.6 Hz, 1H), 2.38 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.47-2.65 (m, 3H), 2.78 (dd, J=4.1, 4.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J=18.7, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 2.98 (dd, J=14.1, 5.3 Hz, 1H), 3.17 (ddd, J=10.7, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 4.09 (dd, J=9.9, 7.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=9.9, 3.8 Hz, 1H), 4.38-4.47 (m, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H), 6.89-7.03 (m, 3H), 7.25-7.34 (m, 2H), 9.13 (s, 1H)

IR (neat): 3401, 2930, 2243, 1744, 1714, 1599, 1588, 1495, 1455, 1407, 1332, 1245, 1153, 1117, 1082, 1044, 974, 863, 757, 693, 512 cm^{-1} .

【0083】実施例11

(2E)-16-ベンジルオキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド

(1) 実施例1(1)において(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンの代わりに(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-ベンジルオキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例1(1)と同様にして(2E)-16-ベンジルオキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0084】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.06-1.86 (m, 6H), 2.09-2.31 (m, 3H), 2.17 (dd, J=18.3, 7.5 Hz, 1H), 2.57-2.76 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.55 (dd, J=10.3, 6.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, J=10.3, 5.1 Hz, 1H), 4.20-4.35 (m, 1H), 4.52-4.63 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 5.80 (dt, J=15.4, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (dt, J=15.4, 6.9 Hz, 1H), 7.20-7.49 (m, 5H), 8.27-8.53 (br, 1H)

IR (neat): 3228, 2930, 2856, 2238, 1746, 1704, 1644, 1454, 1406, 1344, 1252, 1126, 1006, 972, 838, 780, 748, 698, 670, 518 cm^{-1} .

【0085】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実

施例 1 (2) と実質的に同様にして (2E)-16-ペンシルオキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミドを得た。

【0086】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1. 20-1. 86 (m, 7H), 2. 13-2. 32 (m, 3H), 2. 20 (dd, J=18. 6, 9. 2 Hz, 1H), 2. 62 (ddd, J=11. 7, 8. 5, 1. 8 Hz, 1H), 2. 74 (ddd, J=18. 6, 7. 3, 1. 2 Hz, 1H), 2. 82-2. 98 (m, 1H), 3. 30 (s, 3H), 3. 59 (dd, J=9. 8, 7. 1 Hz, 1H), 3. 68 (dd, J=9. 8, 3. 8 Hz, 1H), 4. 23-4. 37 (m, 1H), 4. 62 (s, 2H), 4. 66 (ddd, J=7. 1, 3. 8, 1. 8 Hz, 1H), 5. 84 (dt, J=15. 3, 1. 3 Hz, 1H), 6. 99 (dt, J=15. 3, 7. 3 Hz, 1H), 7. 24-7. 41 (m, 5H), 8. 94-9. 39 (br, 1H)

IR (neat): 3411, 3027, 2933, 2862, 2240, 1742, 1698, 1643, 1455, 1407, 1338, 1239, 1109, 1078, 1029, 975, 871, 755, 700, 667, 614, 521 cm⁻¹.

【0087】実施例 12

(2E)-17-オキサ-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド

(1) 実施例 1 (1) において (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンの代わりに (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-プロピルオキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例 1 (1) と同様にして (2E)-17-オキサ-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0088】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0. 10 (s, 3H), 0. 12 (s, 3H), 0. 13 (s, 6H), 0. 80-1. 02 (m, 3H), 0. 90 (s, 9H), 0. 91 (s, 9H), 1. 20-1. 88 (m, 8H), 2. 08-2. 32 (m, 4H), 2. 58-2. 76 (m, 2H), 3. 33 (s, 3H), 3. 38-3. 60 (m, 2H), 3. 47 (t, J=6. 7 Hz, 2H), 4. 22-4. 35 (m, 1H), 4. 54 (dd, J=6. 6, 5. 2, 1. 5 Hz, 1H), 5.

8. 7 (d, J=15. 3 Hz, 1H), 7. 06 (dt, J=15. 3, 6. 9 Hz, 1H), 8. 35-8. 62 (br, 1H)

IR (neat): 3233, 2957, 2931, 2885, 2858, 2239, 1747, 1706, 1645, 1462, 1407, 1344, 1253, 1133, 1104, 1006, 975, 838, 780, 670, 520 cm⁻¹.

【0089】(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (2) と実質的に同様にして (2E)-17-オキサ-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミドを得た。

【0090】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0. 94 (t, J=7. 4 Hz, 3H), 1. 22-1. 89 (m, 9H), 2. 16-2. 39 (m, 3H), 2. 22 (dd, J=18. 6, 9. 3 Hz, 1H), 2. 64 (ddd, J=11. 7, 8. 5, 1. 7 Hz, 1H), 2. 76 (ddd, J=11. 7, 8. 6, 7. 3, 1. 3 Hz, 1H), 2. 86-3. 16 (br, 1H), 3. 33 (s, 3H), 3. 42-3. 68 (m, 3H), 3. 63 (dd, J=9. 9, 3. 8 Hz, 1H), 4. 28-4. 39 (m, 1H), 4. 64 (ddd, J=7. 3, 3. 7, 1. 7 Hz, 1H), 5. 91 (dt, J=15. 3, 1. 3 Hz, 1H), 7. 04 (dt, J=15. 3, 7. 3 Hz, 1H), 9. 05-9. 58 (br, 1H)

IR (neat): 3410, 3019, 2935, 2864, 2240, 1743, 1698, 1644, 1456, 1408, 1338, 1239, 1125, 1075, 975, 872, 756, 667, 521 cm⁻¹.

【0091】実施例 13

(2E, 16RS)-15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16-メチル-18, 19, 20-トリノール-17-フェノキシ-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ N-メチルスルホニルアミド

(1) 実施例 1 (1) において (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンの代わりに (3R, 4R)-2-メチレン-3-[(4RS)-4-(トリメチルシロキシ)-4-メチル-5-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例 1 (1) と同様にして (2E, 16RS)-15-デオキシ-16-トリメチルシロキシ-16-メチル-18, 19, 20-トリノール-17-フェノキシ-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ N-メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル)エーテル

を得た。

【0092】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.32-1.82 (m, 6H), 1.42 and 1.43 (2s, 3H), 2.00-2.29 (m, 4H), 2.47-2.77 (m, 4H), 3.29 and 3.30 (2s, 3H), 3.85-3.99 (m, 2H), 4.16-4.33 (m, 1H), 5.82 and 5.83 (2d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.87-7.10 (m, 4H), 7.23-7.37 (m, 2H), 8.72 (br, 1H)
IR (neat): 3233, 2930, 2858, 1743, 1704, 1645, 1600, 1589, 1496, 1462, 1407, 1378, 1343, 1291, 1246, 1130, 1079, 1049, 975, 918, 883, 839, 780, 756, 693, 669, 520 cm^{-1} 。

【0093】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして(2E, 16RS)-15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16-メチル-18, 19, 20-トリノル-17-フェノキシ-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ N-メチルスルホニルアミドを得た。

【0094】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 1.30-1.85 (m, 8H), 1.43 (s, 3H), 2.09-2.32 (m, 2H), 2.21 (dd, $J=18.5, 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.44-2.81 (m, 4H), 2.74 (ddd, $J=18.5, 7.5, 1.3\text{Hz}$, 1H), 3.30 and 3.31 (2s, 3H), 3.82-3.99 (m, 2H), 4.23-4.34 (m, 1H), 5.83 and 5.85 (2dt, $J=15.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.88-7.09 (m, 4H), 7.24-7.37 (m, 2H), 8.53-8.97 (br, 1H)
IR (neat): 3401, 2932, 2861, 2243, 1741, 1705, 1644, 1600, 1495, 1455, 1408, 1384, 1337, 1243, 1137, 1079, 1048, 976, 919, 874, 757, 694, 520 cm^{-1} 。

【0095】実施例14

(2E)-18-オキサ-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メチルスルホニルアミド

(1) 実施例1(1)において(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシブター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンの代わりに(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチル

シロキシ)-5-エトキシペンター-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを用い、実施例1(1)と同様にして(2E)-18-オキサ-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0096】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.21 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.36-2.00 (m, 8H), 2.10-2.36 (m, 4H), 2.57-2.75 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.42-3.60 (m, 4H), 4.23-4.32 (m, 1H), 4.52-4.59 (m, 1H), 5.85 (dt, $J=15.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dt, $J=15.4, 7.1\text{Hz}$, 1H)
IR (neat): 3233, 2956, 2931, 2858, 2238, 1747, 1705, 1645, 1451, 1407, 1384, 1343, 1253, 1147, 1109, 1017, 976, 838, 779, 670, 520 cm^{-1} 。

【0097】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして(2E)-18-オキサ-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁メチルスルホニルアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 1.23 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.64 (m, 4H), 1.75-2.11 (m, 4H), 2.17-2.37 (m, 3H), 2.23 (dd, $J=18.7, 9.5\text{Hz}$, 1H), 2.59-2.83 (m, 2H), 2.99-3.19 (br, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.55 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 4.17-4.38 (m, 2H), 4.57-4.75 (m, 1H), 5.92 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dt, $J=15.5, 7.1\text{Hz}$, 1H), 9.65 and 9.76 (2s, 1H)

IR (neat): 3408, 2932, 2863, 2238, 1742, 1698, 1643, 1452, 1408, 1384, 1339, 1132, 1107, 1024, 975, 870, 754, 520 cm^{-1} 。

【0098】実施例15

(2E)-18, 19, 20-トリノル-17-フェノキシ-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁メタンスルホンアミド

(1) 実施例1(1)において(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメ

チルシロキシ) -4-フェノキシブター-1-イニル] -4-(tert-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンの代わりに (3R, 4R) -2-メチレン-3- [(3R) -3-(tert-ブチルジメチルシロキシ) -5-フェノキシペンター-1-イニル] -4-(tert-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを用い、実施例 1 (1) と同様にして (2E) -18, 19, 20-トリノル-17-フェノキシ-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メタンスルホンアミド 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル) エーテルを得た。

【0099】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 1.22-1.86 (m, 6H), 2.02-2.33 (m, 5H), 2.17 (dd, J=18.5, 7.3 Hz, 1H), 2.61-2.75 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.98-4.19 (m, 2H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.63-4.75 (m, 1H), 5.82 (dt, J=15.4, 1.4 Hz, 1H), 6.85-7.11 (m, 3H), 7.03 (dt, J=15.4, 7.0 Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 2H), 8.20 and 8.26 (2s, 1H)
IR (neat): 3233, 2954, 2931, 2886, 2858, 2239, 1746, 1706, 1645, 1600, 1588, 1498, 1463, 1407, 1386, 1344, 1249, 1101, 1053, 975, 939, 838, 779, 755, 692, 670, 520 cm⁻¹。

【0100】(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (2) と実質的に同様にして (2E) -18, 19, 20-トリノル-17-フェノキシ-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE₁ メタンスルホンアミドを得た。

【0101】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.23-2.55 (m, 13H), 2.21 (dd, J=18.6, 9.1 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J=11.7, 8.5, 1.6 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J=18.6, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 4.08-4.35 (m, 3H), 4.81 (ddd, J=6.9, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 5.86 (dt, J=15.4, 1.3 Hz, 1H), 6.86-7.09 (m, 3H), 7.02 (dt, J=15.4, 7.2 Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 2H), 9.03 and 9.11 (2s, 1H)
IR (neat): 3436, 2933, 2861, 2238, 1742, 1697, 1642, 1600, 1588, 1496, 1455, 1407, 1338, 1

245, 1138, 1107, 1080, 1045, 974, 926, 872, 757, 693, 667, 520 cm⁻¹。

【0102】実施例 16

3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-フェノキシ-13, 14-ジデヒドロ-PGE₂ N-メチルスルホニルアミド

(1) (3R, 4R) -2-メチレン-3- [(3R) -3-(tert-ブチルジメチルシロキシ) -4-フェノキシブター-1-イニル] -4-(tert-ブチルジメチルシロキシ) シクロペンタン-1-オンを用い、実施例 1 (1) において (2E) -N-メチルスルホニル-6-ヨード-2-ヘキセンアミドの代わりに (5Z) N-メチルスルホニル-3-オキサー-6-ヨード-5-ヘキセンアミドを用いて、実施例 1 (1) と同様にして 3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-フェノキシ-13, 14-ジデヒドロ-PGE₂ N-メチルスルホニルアミド 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル) エーテルを得た。

【0103】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 2.14 (dd, J=18.6, 7.8 Hz, 1H), 2.26-2.78 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 3.93-4.19 (m, 1H), 4.25-4.39 (m, 1H), 4.76 (ddd, J=6.6, 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.53-5.75 (m, 2H), 6.84-7.01 (m, 3H), 7.23-7.35 (m, 2H), 9.04 (br s, 2H)
IR (neat): 3247, 2954, 2930, 2886, 2857, 2237, 1746, 1729, 1601, 1588, 1497, 1463, 1427, 1403, 1347, 1291, 1251, 1153, 1114, 1049, 975, 867, 838, 780, 755, 692, 671, 516 cm⁻¹。

【0104】(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (2) と実質的に同様にして 3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノル-16-フェノキシ-13, 14-ジデヒドロ-PGE₂ N-メチルスルホニルアミドを得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 1.89-2.88 (m, 8H), 3.32 (s, 3H), 4.02-4.28 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 4.31-4.48 (m, 1H), 4.79 (ddd, J=6.0, 4.4, 1.8 Hz, 1H), 5.58-5.77 (m, 2H), 6.90-7.05 (m, 3H), 7.25-7.37 (m, 2H), 9.14 (br s, 2H)
IR (neat): 3436, 3031, 2931, 2

242, 1729, 1633, 1600, 1495, 1
404, 1337, 1245, 1153, 1114, 1

044, 974, 867, 758, 694, 514 c
m⁻¹

フロントページの続き

(72) 発明者 田名見 亨
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内
(72) 発明者 田中 英雄
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72) 発明者 島崎 洋一
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内
(72) 発明者 小野 直哉
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.